

XP-002191570

BEST AVAILABLE COPY

AN - 1985-130919 [22]  
 AP - JP19830176629 19830924  
 CPY - KYOT  
 DC - B02  
 DR - 1147-U 1226-U  
 FS - CPI  
 IC - A61K9/02 ; A61K31/54  
 MC - B02-C02 B02-C04 B07-D01 B07-F01 B10-C04E B12-M08  
 M2 - [01] H721 J0 J011 J1 J171 M220 M222 M223 M224 M231 M262 M281 M320 M416  
 M431 M620 M630 M782 M903 R037  
 - [03] C316 F011 F012 F013 F014 F019 F410 F710 H1 H100 H121 H2 H211 J0  
 J012 J1 J171 J3 J321 J5 J521 K0 K3 K340 K8 K840 L3 L354 L9 L922 L941  
 M210 M211 M240 M281 M313 M321 M331 M340 M342 M349 M381 M391 M413 M431  
 M510 M522 M530 M540 M782 M903 R037  
 - [04] D013 D019 E680 F011 F012 F013 F014 F016 F019 F431 F580 F710 H1  
 H100 H121 H592 J0 J012 J013 J1 J111 J171 J3 J321 J5 J521 J523 K0 K8  
 K840 L3 L354 L721 L9 L910 L922 L941 L960 L999 M210 M211 M272 M273 M280  
 M281 M311 M313 M321 M331 M340 M342 M349 M373 M381 M391 M412 M431 M511  
 M522 M530 M540 M782 M903 R037 V0 V031  
 - [05] D013 D016 D019 E680 F011 F012 F014 F015 F240 F570 H2 H211 H5 H521  
 H592 H7 H720 H8 H9 J0 J014 J1 J111 J171 J3 J311 J371 J5 J521 K0 L6  
 L640 L9 L941 M1 M126 M136 M210 M211 M272 M273 M281 M311 M322 M342 M344  
 M372 M373 M391 M412 M431 M511 M522 M530 M540 M782 M903 R037 V0 V031  
 - [06] D013 D019 E680 F011 F014 F015 F019 F431 F521 J0 J013 J1 J112 J3  
 J311 J5 J521 K0 K4 K431 L7 L721 L9 L941 M1 M126 M136 M280 M311 M312  
 M321 M332 M342 M373 M392 M412 M431 M511 M522 M530 M540 M630 M782 M903  
 R037 V0 V031  
 - [07] D013 D016 D019 E680 F011 F015 F570 H1 H100 H181 H2 H211 H5 H521  
 H592 H598 H8 H9 J0 J013 J1 J111 J171 J3 J321 J5 J521 K0 L6 L640 L9  
 L941 M210 M211 M272 M273 M281 M311 M312 M321 M322 M332 M342 M343 M349  
 M373 M381 M391 M392 M412 M431 M511 M521 M530 M540 M630 M782 M903 R037  
 V0 V031  
 M6 - [02] M903 R037 R111 R290 R302  
 PA - (KYOT) KYOTO YAKUHI KOGYO KK  
 PN - JP60067413 A 19850417 DW198522 005pp  
 PR - JP19830176629 19830924  
 RR - 00042 00061 00211  
 XA - C1985-056776  
 XIC - A61K-009/02 ; A61K-031/54  
 AB - J60067413 Compsns. contain at least one 8C-12C fatty acid and  
 non-toxic salts and at least one of ceftriaxone, cefotetan, AC-1370  
 (1-(6R, 7R)-2-carboxy-7-((R)- (2-(5-carboxy  
 -1H-imidazol-4-carboxyamido) -8-oxo-5-thia -1-azabicyclo(4,2,0)  
 oct-2-en-3-yl) methyl-4-(2-sulphoethyl) pyridinium hydroxide (mono Na  
 salt)) MT-141 ((6R, 7S)-7-((2S) -2-amino-2-carboxyethyl thioacetamido)  
 -7-methoxy-3-((1-methyl -1H-tetrazol-5-yl) thio)methyl)  
 -8-oxo-5-thia-1-aza bicyclo(4,2,0)oct-2-ene- 2-carboxylate 7H2O Na  
 salt), ceftazidime, and azthreonam.  
 - The fatty acid includes capric, undesulic, lauric acid, and their Na,  
 K, lysine, arginine salts. Content in the compsns. is pref. 0.5-20  
 (2.5-20) % by addn. at least one additive selected from non-ionic

surfactants (e.g. polyoxyethylene alkyl esters), CMC salts, arginates, polyacrylates, carboxyvinylpolymers, inorganic acid alkali metal salts (e.g.  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , di- or more-basic carboxylic acid salts (e.g. trisodium citrate), basic aminoacids (e.g. lysine, arginine), sugar amine s (e.g. glucosamine), and organic amines of formula  $\text{NR}_1\text{R}_2\text{R}_3$  (where  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  and  $\text{R}_3$  = alkyl which may be substituted) (e.g.  $\text{Et}_3\text{N}$ , triethanolamine) may be added. Antibiotics may be added to the compsns. at a rate of 20-500 (60-250) mg/g.

- The compositions may be formulated into conventional rectal suppositories or soft capsules contg. suspensions in oily base (e.g. peanut oil, olive oil, corn oil, castor oil, cacao butter or ointments.

- USE/ADVANTAGE - The beta-lactam antibiotics per se are not absorbed from the rectum. The 8C-12C fatty acids (salts) accelerate the absorption of the beta-lactam antibiotics from the rectum. The antibiotics may be administered at 125mg-2g for adults. The dosage of the fatty acid (salt) is 1-2001 mg per adult.(0/0)

IW - BETA LACTAM COMPOSITION RECTUM APPLY CONTAIN FATTY ACID SALT  
CEFTAZIDIME

IKW - BETA LACTAM COMPOSITION RECTUM APPLY CONTAIN FATTY ACID SALT  
CEFTAZIDIME

NC - 001

OPD - 1983-09-24

ORD - 1985-04-17

PAW - (KYOT ) KYOTO YAKUHHIN KOGYO KK

TI - Beta-Lactam compsn. for rectal application - contg. 18-12C fatty acid(s) (salt) and e.g. cefatrioxone, cefotetan, ceftazidime, azthreonam etc.

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 昭60-67413

⑬ Int. Cl.<sup>4</sup> 識別記号 庁内整理番号 ⑭ 公開 昭和60年(1985)4月17日  
A 61 K 9/02 6742-4C  
31/545 ADZ 6664-4C  
// (A 61 K 31/545  
31:20) 審査請求 未請求 発明の教 1 (全 5 頁)

⑮ 発明の名称 直腸投与用組成物

⑯ 特 願 昭58-176629

⑰ 出 願 昭58(1983)9月24日

⑱ 発 明 者 西 村 憲 一 京都市右京区山ノ内宮前町14番地  
⑲ 発 明 者 森 貴 好 京都市西京区山田薬室町13-153  
⑲ 発 明 者 掛 谷 宣 治 長岡京市高台3丁目10番地の16  
⑲ 発 明 者 北 尾 和 彦 京都市左京区松ヶ崎三反長町12番地  
⑳ 出 願 人 京都薬品工業株式会社 京都市中京区西ノ京月輪町38番地  
㉑ 代 理 人 弁理士 高 島 一

明 細 書

1. 発明の名称

直腸投与用組成物

2. 特許請求の範囲

炭素数8〜12の脂肪酸及びその亜亜塩基から選ばれる少なくとも一種並びにセファトリアキソン、セフトラム、AC-1370、MT-141、セフトジジン、アズスレオナムから選ばれる少なくとも一種の薬物を含有する直腸投与用組成物。

3. 発明の詳細な説明

本発明は直腸投与用組成物に関する。さらに詳しくは、本発明は薬物の吸収良好なる直腸投与用組成物に関する。

経口投与にて血中への吸収の困難な薬物は、一般に注射によって投与している。しかしながら注射の場合、疼痛を伴い使用に際して便宜的でなく、かつ筋肉痛などの危険性などを伴い必ずしも満足のいくものではない。又、抗生物質中の比較的吸収性のよい薬物を経口投与する場合も、血中濃度が極めて短時間のうちに低減するため投与

量を増やすか、あるいは投与回数を多くしなければならず、その際生ずる未吸収分によって腸内常在菌が殺菌もしくは静菌され、その結果腸内菌叢の衰微をみ、臨床上好ましくない問題を惹起している。さらには、経口投与によっては消化管内において消化酵素によって分解される化合物も多く知られている。

かかる実情から、生体内に良好に薬物を吸収させるために、種々の試みがなされている。特に、直腸内投与による試みが多い。

しかしながら、従来知られている直腸投与用組成物は、吸収が不十分であったり、安全性の面で満足のいくものでなかったり、極めて特定された薬理活性物質についてしか吸収促進効果を示さなかったり、あるいは直腸粘膜刺激作用を有したりで必ずしも満足のいくものではでない。特に、多くのβ-ラクタム系抗生物質、就中、セファトリアキソン、セフトラム、AC-1370、MT-141、セフトジジン、アズスレオナムは、それ自体では直腸から吸収されない。

本発明者らは、このような実情にかんがみて鋭意研究を重ねた結果、炭素数8～12の脂肪酸の非毒性塩が、無機にある直鎖型吸収性薬物のうち、セファトリアキソン、セフトラム、AC-1370、MT-141、セフクジジン、アズスレオナムに対して、特に優れた経腸からの血中への吸収促進作用を示すことを見だし、さらに検討を重ねた結果、本発明を完成するに至った。

即ち、本発明は、炭素数8～12の脂肪酸又はその非毒性塩から選ばれる少なくとも一種及びセファトリアキソン、セフトラム、AC-1370、MT-141、セフクジジン、アズスレオナムから選ばれる少なくとも一種の薬物を含有する直鎖型与用組成物である。

本発明で採用される炭素数8～12の脂肪酸は天然に得られたものでも、合成によって得られるものでもよいが、好適には天然に得られるものが使用される。当該脂肪酸としては、直鎖状、分岐状の両者があげられ、好ましくは直鎖状のものが使用される。

かかる脂肪酸の最も好適なものとしては、カプリン酸があげられる。

本発明でいう炭素数8～12の脂肪酸の非毒性塩としては、薬理学的に許容される塩であればいずれでもよい。かかる塩としては、たとえばアルカリ金属塩（たとえば、ナトリウム塩、カリウム塩）、有機塩基塩（たとえば、アルギニン塩、リジン塩などの塩基性アミノ酸塩）などがあげられる。

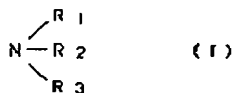
脂肪酸およびその非毒性塩としては、具体的には、たとえばカプリン酸、そのナトリウム塩、カリウム塩、リジン塩、アルギニン塩；ペラルゴン酸、そのナトリウム塩、カリウム塩、リジン塩、アルギニン塩；カプリン酸、そのナトリウム塩、カリウム塩、リジン塩およびアルギニン塩；ウンデシル酸、そのアルギニン塩；ラウリン酸、そのナトリウム塩、カリウム塩、リジン塩およびアルギニン塩などがあげられる。かかるもののうち、上述のカプリン酸のアルカリ金属塩（特に、ナトリウム塩）；ラウリン酸のアルカリ金属塩（特

に、ナトリウム塩）が好適である。

かかる炭素数8～12の脂肪酸およびその非毒性塩は単独で使用してもよいし、又二種以上を組み合わせ使用してもよい。

この炭素数8～12の脂肪酸およびその非毒性塩の配合量は、通常、全製剤中0.5～20重量％、好ましくは2～5重量％である。

本発明組成物中には、さらに、非イオン性界面、カルボキシメチルセルロース塩、アルギニン酸塩、ポリアクリル酸塩、カルボキシビニルポリマー、無機塩のアルカリ金属塩、2個以上のカルボキシル基を有するカルボン酸のアルカリ金属塩、塩基性アミノ酸、抽アミン、一般式



（式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>はそれぞれ置換されていてもよいアルキル基をしめす。）

で表される有機アミンから選ばれる少なくとも一種の助剤を配合することが好ましい。

非イオン界面活性剤としては、通常5～20のHLB値を有するものが用いられる。たとえばポリオキシエチレンアルキルエーテル（例えば、NIKKOL DL-21）、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル（たとえば、NIKKOL TO-10B）、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル（たとえば、NIKKOL HYS-40）、グリセリン脂肪酸エステル（たとえば、NIKKOL-MGR）、ソルビタン脂肪酸エステル（例えば、NIKKOL SL-10）、ポリオキシエチレンソルビット脂肪酸エステル（例えば、NIKKOL GO-440）、ポリオキシエチレンヒマシ油またはヒマシ油誘導体（例えば、NIKKOL HCO-60）などがあげられる。なお、NIKKOLはすべて日光ケミカルズ社製である。

カルボキシメチルセルロース塩、アルギニン酸塩及びポリアクリル酸塩としては、それぞれのアルカリ金属塩、就中ナトリウム塩が好ましい。

カルボキシビニルポリマーとしては、たとえばハイビスワコー130、ハイビスワコー104、ハイビスワコー105（以上、いずれも和光純薬

法製)などが好ましいものとして例示される。

無機酸のアルカリ金属塩としては、たとえば炭酸のアルカリ金属塩(例、炭酸ナトリウム)、炭酸水素のアルカリ金属塩(例、炭酸水素ナトリウム)、リン酸のアルカリ金属塩(例、リン酸三ナトリウム、リン酸二ナトリウム)などがあげられる。また、2個以上のカルボキシル基を有するカルボン酸のアルカリ金属塩としてはクエン酸のアルカリ金属塩(例、クエン酸三ナトリウム)、酒石酸のアルカリ金属塩(例、酒石酸二ナトリウム)などのオキシ酸、コハク酸のアルカリ金属塩(例、コハク酸二ナトリウム)等があげられる。

塩基製アミノ酸としては、リジン、アルギニンなどが挙げられる。

糖アミンとしては、グルコサミンなどがあげられる。

有機アミン(1)に関して、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>で示される置換されていてもよいアルキル基におけるアルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルなどの炭素数1

~4のものが好ましいものとして例示される。また、置換基としては水酸基が好ましく、置換アルキル基としては、ヒドロキシエチル基が例示される。

有機アミン(1)の具体例としては、たとえばトリエチルアミン、トリエタノールアミンなどがあげられる。

これらの配合量は、これらの1種または2種以上の混合物として0.5~20重量%程度である。

本発明で使用する薬物中、AC-1370は1-(6R, 7R)-2-カルボキシ-7-(R)-2-(5-カルボキシ-1H-イミダゾール-4-カルボキシアミド)-2-フェニルアセトアミド)-8-オキソ-5-チア-1-アザビシクロ(4, 2, 0)オクト-2-エン-3-イル)メチル-4-(2-スルホエチル)ピリジニウムハイドロオキサイド(その分子内塩、モノナトリウム塩)をいい、又、MT-111は(6R, 7S)-7-(2S)-2-アミノ-2-カルボキシエチルチオアセトアミド)-7-メ

トキシ-3-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)チオ)メチル)-8-オキソ-5-チア-1-アザビシクロ(4, 2, 0)オクト-2-エン-2-カルボキシレート(7水和物、ナトリウム塩)をいう。

薬物は全量剤1gに対して、通常20~500mg、好ましくは60~250mgに相当する割合で、本発明の組成物と用組成物中に配合される。

本発明の組成物を製剤化するにあたっては、通常の賦形剤の型にするか、液状の油性基剤に分散させた懸濁液あるいは軟膏状のものを軟カプセルに充填するか、又はチューブに入れて同時注入する剤型とすることにより調整される、かかる剤型は自明既知の方法によって調製される。

基剤としては、たとえば、油性基剤、水性基剤など自明既知のものがあげられ、たとえば、油性基剤としてはラッカセイ油、オリーブ油、トウモロコシ油、ヒマシ油、カカオ脂、脂肪酸のグリセリンエステルたとえば、ウイテプゾール(ダイナマイトノーベル社製)、S-B-基剤(カネガ

フチ化学社製)、O, D, O(日清製油社製)などの植物性油脂類；ワセリン、パラフィンなどの鉱物油などがあげられる。又、水溶性基剤としては、たとえばポリエチレングリコール、グリセリンなどがあげられる。

本発明の組成物は、一般に基剤に炭素数8~12の脂肪酸またはその非毒性塩を添加し、均一分散させた後、薬物を添加し、均一分散させて製造される。添加の順序は、必ずしも上記の順序に限定されるものではなく、任意に選択できる。更に、これらに抗酸化剤、防腐剤、賦形剤、賦形剤などを添加してもよい。

本発明の組成物によれば、薬物の投与量は成人1回、通常125mg~2g力価程度であり、また当該脂肪酸およびその非毒性塩は成人1回、通常1mg~200mg投与されることになる。

#### 実施例1

ウイテプゾールH-15(ダイナマイトノーベル社製)224gおよび炭酸ナトリウム11gを約60~70℃で溶解したのち、カプリン酸ナト

リウム0.84gを約50℃以下で加えて均一分散させて組成物を得た。かくして得られた組成物に硫酸ジベカシン315gを加えて均一分散させる。これを坐剤用コンテナに125gおて充填・成型して、硫酸ジベカシンの坐剤を得た。

## 実施例2

実施例1と同様にして表1～2に記載の組成物の肛門坐剤を得、これを24時間経食したイヌ又はウサギの肛門より投与した。投与後、経時的に採血又は採尿し、生物学的検定法によって活性濃度を定値することによって薬物の血中濃度又は尿中排泄率を測定し、その結果を表1～2に示した。

なお、検定薬としては、バチルス スブチリス ATCC 6633を用いた。

以下 余 白

表1

薬 物	基 剤	添 加 剤	AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ ) 又は尿中回収率
セフトリアキソン	ワイテブ ゾール H5	カプリン酸Na 3%	20.6
		カプリン酸Na 3% NIKKOL HYS-40 4%	22.2
セフトレタム	同 上	カプリン酸Na 3%	19.6
		カプリン酸Na 3% NIKKOL BL-23 2%	20.3
AC-1370	同 上	カプリン酸Na 3%	21.2
		カプリン酸Na 3% NIKKOL BL-25 2%	19.8
MT-141	同 上	カプリン酸Na 3%	20.2
		カプリン酸Na 3% 炭酸ナトリウム 4%	21.8
セフトジジン	同 上	カプリン酸Na 3%	21.0
		カプリン酸Na 3% 炭酸ナトリウム 4%	30.9%
		カプリン酸Na 3% 炭酸ナトリウム 4%	29.8
		カプリン酸Na 3% リジン 4%	30.1
		カプリン酸Na 3% クエン酸Na 4%	27.6

薬 物	基 剤	添 加 剤	AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ ) 又は尿中回収率
アズスレオナ ム	同 上	カプリン酸Na 3%	19.6
		カプリン酸Na 3% レアルギニンNa 4%	27.4%
		カプリン酸Na 3% 酒石酸Na 4%	23.8

## 手 続 補 正 書 (自発)

昭和59年1月11日

特許庁長官 殿

1. 事件の表示  
昭和58年特許願第176629号
2. 発明の名称  
直腸投与用組成物
3. 補正をする者  
事件との関係 特許出願人  
氏名(名称) 京都薬品工業株式会社
4. 代 理 人 ⑤41  
住 所 大阪市東区平野町4丁目53番地3  
ニューライフ平野町406号  
電話(06)227-1156  
高島国際特許事務所  
氏 名 非理士(8079) 高 島 一
5. 補正命令の日付
6. 補正により増加する発明の数(なし)
7. 補正の対象  
明細書の「発明の詳細な説明」の欄
8. 補正の内容

特許庁  
1980.1.13  
mcf

- (1) 明細書第10頁、第16行の「2001  
mg」を「200mg」に訂正する。
- (2) 同書第10頁、第19行の「224g」  
を「224g」に、「11g」を「1.  
g」にそれぞれ訂正する。
- (3) 同書第11頁、第1行の「084g」を  
「0.84g」に訂正する。
- (4) 同書第11頁、第3行の「315g」を  
「3.15g」に訂正する。
- (5) 同書第11頁、第4行の「125g」を  
「1.25g」に訂正する。

以上

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☒ **FADED TEXT OR DRAWING**

☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**